

Uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca y riesgo de mortalidad: una revisión sistemática

Use of metformin in diabetic patients with heart failure and risk of mortality: a systematic review

Marvin Beltrán Castro¹, Andrea Bravo Duque²

Recibido: 20/10/2020

Aceptado: 14/12/2020

Correspondencia:

¹ Médico, Especialista en Docencia Universitaria, Magíster en Epidemiología. Hospital San Blas, Bogotá D.C. marvinsbc@hotmail.com ORCID: 0000-0003-1702-5389.

² Médico, Magíster en Epidemiología. Hospital San Blas, Bogotá D.C. andrebravo@uan.edu.co.

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7841>

Cómo citar: Beltrán Castro, M. & Bravo Duque, A. (2021). Uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca y riesgo de mortalidad: una revisión sistemática. *Biociencias*, 16(1). <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.1.7841>

Open Access



Resumen

Objetivo: evaluar el riesgo de mortalidad por el uso de metformina frente a otros antidiabéticos en pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca. **Diseño:** revisión sistemática. **Fuentes de datos:** *Pubmed*, *Medline* y *Science Direct*. **Selección de estudios:** se encontraron 43 artículos relacionados en idioma inglés, de los cuales se seleccionaron cuatro con diseño de tipo cohorte, que cumplieran con los criterios de inclusión. **Extracción de datos:** dos investigadores extrajeron los datos y evaluaron su calidad. **Resultados:** se analizaron cuatro estudios, los cuales reportaron mayor beneficio de la metformina frente a otros antidiabéticos en mortalidad total: Josie MM, Evans et al. con un OR: 0,67 (IC 0,51 a 0,88, P <0,05); David-Aguilar et al. con un HR: 0,76 (IC 0,63 a 0,92, P <0,01); Arkadiusz-Retwiński et al. con un HR: 0,85 (IC 0,81 a 0,89, p 0,023), y Brian A, Bergmark et al. con un OR: 0,75 (IC 0,59-0,95, P > 0,10). **Conclusiones:** existe evidencia sostenida de que el tratamiento en monoterapia o combinado con metformina, en comparación con otra medicación antidiabética, resulta beneficioso para reducir la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca concomitante.

Palabras clave: metformina, diabetes mellitus, falla cardíaca, muerte.

Abstract

Objective: to assess the risk of mortality of metformin compared to other antidiabetic drugs in patients with diabetes mellitus and heart failure. **Design:** systematic review. Data sources. PUBMED, MEDLINE and SCIENCE DIRECT. **Selection of studies:** 43 related articles were found in English, of which 4 studies with a cohort-type design were selected, by meeting the inclusion criteria. **Data extraction:** two researchers extracted the data and assessed the quality of the data. **Results:** four studies were analyzed, which reported a greater benefit compared to other antidiabetics in total mortality: Josie MM Evans et al. with an OR: 0.67 (CI 0.51 to 0.88, P <0.05); David Aguilar et al. with a HR: 0.76 (CI 0.63 to 0.92, P <0.01); Arkadiusz Retwiński et al. with a HR: 0.85 (CI 0.81 to 0.89, p 0.023); and Brian A Bergmark et al. with an OR: 0.75 (CI 0.59-0.95, P > 0.10). **Conclusions:** there is sustained evidence that treatment alone or in combination with Metformin compared to other antidiabetic medication results in beneficial effects in terms of reduced mortality in patients with diabetes mellitus and concomitant heart failure.

Keywords: metformin, diabetes mellitus, heart failure, death.

Introducción

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia como resultado de la secreción inadecuada de insulina, patrones de resistencia a la insulina o la combinación de éstas, así como a la secreción excesiva de glucagón (1). Entre las manifestaciones clínicas se aprecia con regularidad la presencia de poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso, visión borrosa, amaurosis, poli neuropatías, daño micro y macro vascular, afección a otros órganos como riñón, corazón y cerebro, e infecciones oportunistas, como complicaciones que pueden incluso llevar a necrosis y amputación de extremidades (1,2). Su diagnóstico se realiza midiendo la glucosa sérica con valores representados en ≥ 126 mg/dl en ayunas, ≥ 200 mg al azar o dos horas por carga de 75 gr de glucosa por vía oral y una hemoglobina A1c $\geq 6.5\%$ (2).

Esta enfermedad crónica representa una mortalidad significativa en la actualidad, razón por la cual su tratamiento es un tema de interés en la ciencia médica, comprometiendo todas las áreas clínicas y de investigación (3). Existen varios agentes terapéuticos, muchos aprobados, algunos aún no y otros que se han retirado del mercado por sus efectos adversos. Adicionalmente, la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca IC representan mayores complicaciones en los pacientes y más precauciones a la hora de realizar las terapias. Hoy en día se estudia el perfil de seguridad de los antidiabéticos y sus beneficios en relación con la mortalidad, las enfermedades cardíaca, renal, neurológica, entre otras, y la comparación entre ellos. Particularmente, la metformina es un antidiabético oral de tipo biguanida, muy usado en la actualidad, que aumenta la sensibilidad de los tejidos a la acción de la insulina (4).

Esta revisión sistemática tiene como objetivo contestar la siguiente pregunta: ¿El uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca reduce el riesgo de mortalidad frente a otros antidiabéticos?

Materiales y métodos

Se realizó la revisión sistemática de artículos publicados en las bases datos Pubmed, Medline y Science Direct, entre enero de 2010 y diciembre de 2020, empleando las palabras claves: "Metformin", "Diabetes mellitus", "Heart failure" y "Death", con el booleano "AND". Se encontraron 43 artículos relacionados en idioma inglés.

La estrategia de búsqueda se basó en la pregunta de investigación estructurada en formato PICO: ¿El uso de metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca reduce el riesgo de muerte frente a otros antidiabéticos? (P: pacientes diabéticos con falla cardíaca; I: uso de metformina; C: otros antidiabéticos, O: muerte total). Adicionalmente, se hizo la búsqueda del registro en Prospero (International prospective register of systematic reviews) y no se hallaron resultados de registro actual para esta plataforma.

Como criterios de selección se consideraron sólo estudios con diseño de tipo cohorte, para identificar el escenario de daño en pacientes diabéticos y con falla cardíaca concomitante que estuviesen en tratamiento con metformina, comparado con otra intervención hipoglucemiante.

Los dos investigadores tamizaron los artículos de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes con base en los criterios de elegibilidad (referencia a diabetes, falla cardíaca, mortalidad) y de diseño observacional.

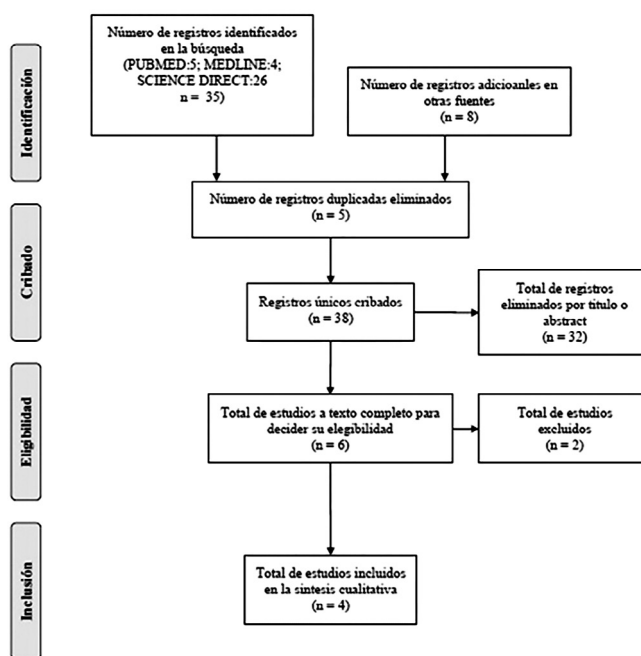
El resultado primario de esta búsqueda permitió relacionar la mortalidad de pacientes diabéticos y con falla cardíaca con el uso de metformina y otros antidiabéticos. No se buscaron resultados secundarios. Se revisaron las listas de referencias de los artículos seleccionados, evaluando el título y el resumen. Se eliminaron cinco registros por duplicado y se excluyeron dos por falta de acceso completo a la información. Al final se seleccionaron cuatro estudios.

Se evaluó la calidad de los cuatro estudios con la escala Newcastle - Ottawa, en la que se calificaron por criterios de selección, comparabilidad y resultado, de los cuales dos cumplieron con 7 de los 8 puntos, y los otros dos con la totalidad de los puntos, considerándolos todos de alta calidad.

Para las evaluaciones de validez se utilizó la guía de usuario de Strobe para estudios observacionales. En la metodología empleada se aplicaron listas de chequeo y extracción de datos de forma independiente para identificar la validez de los resultados y su análisis posterior, con el fin de evitar sesgos de selección por parte de los autores.

Resultados

Se identificaron 43 estudios, de los cuales se eliminaron 5 por duplicidad y 32 por títulos y resúmenes que no cumplieran con los criterios de tamizaje. Se excluyeron 2 por no cumplir con los criterios de elegibilidad. Finalmente se seleccionaron 4 registros considerados relevantes, que cumplieron con los criterios de inclusión para el desarrollo de síntesis cualitativa, 3 de ellos con diseño de tipo cohorte retrospectiva y 1 de tipo prospectivo. El diagrama de selección se muestra a continuación (figura 1). Todos los estudios evaluaron la mortalidad con metformina frente a otros medicamentos antidiabéticos como resultado primario. En general, se realizaron en humanos, en poblaciones de ambos sexos y en edad adulta > 18 años. Las características se muestran en la tabla 1. El 50% presentó OR como medida de asociación y el otro 50% el HR, con sus respectivos IC95% y sus valores de significancia estadística (tabla 2).

Figura 1. Selección de referencias en la revisión sistemática

Fuente: elaboración propia, basada en la búsqueda de la bibliografía.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos de intervención con metformina

Autor	Año	Diseño	Población objeto	Objetivo del estudio	Número de participantes	Edad promedio	% Femenino	Resultado	Calidad (Escala Newcastle-Otawa)
Josie MM, Evans et al.	2010	Cohorte retrospectiva	Pacientes con DM e ICC incidente desde 1994 hasta 2003 que recibieron agentes hipoglucemiantes orales pero no insulina.	Investigar la seguridad del uso de la terapia con metformina para el tratamiento de pacientes con DM e IC.	n: 422; Intervenidos con metformina: 68	75,4 ± 0,5 años	46,20%	Mortalidad con metformina vs. otros ADO.	7/8.
Aguilar D et al.	2011	Cohorte prospectiva	Pacientes con IC y diabetes tratados en clínicas ambulatorias en centros médicos de Veteran Affairs.	Examinar la asociación entre el uso de metformina y el riesgo de muerte o el riesgo de hospitalización.	n: 6.185; Intervenidos con metformina: 1.561	67,6 ± 9,2 años	7,70%	Mortalidad con metformina vs. otros ADO.	8/8.

Autor	Año	Diseño	Población objeto	Objetivo del estudio	Número de participantes	Edad promedio	% Femenino	Resultado	Calidad (Escala Newcastle-Ottawa)
Arkadiusz-Retwiński et al.	2018	Cohorte retrospectiva	Pacientes adultos (> 18 años) con IC de la sección polaca del HF Long-Term Registry (inscritos entre 2011 y 2014).	Evaluar el efecto de la metformina y la DM2 sobre la mortalidad total y las tasas de hospitalización en pacientes con IC.	n: 1.030; Intervenido con metformina: 135	65,3 ± 13,5 años	29,51%	Mortalidad con metformina vs. otros ADO.	8/8.
Brian A. Bergmark et al.	2019	Cohorte retrospectiva	Pacientes de SAVOR-TIMI 53 con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular.	Evaluar la asociación de mortalidad por todas las causas y el uso de metformina en pacientes con alto riesgo cardiovascular con IC.	n: 12.156; Intervenido con metformina: 8971	65,4 ± 10,2 años	23,60%	Mortalidad con metformina.	7/8.

DM: Diabetes mellitus; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; IC: Insuficiencia cardíaca.

Fuente: elaboración propia, basada en la búsqueda de la bibliografía.

Tabla 2. Resultados de los estudios incluidos

Autor	Eventos (muertes)	Medida de asociación	Intervalo de confianza: IC	p
Josie MM, Evans et al.	n	OR: 0,67	0,51 a 0,88	P <0,05
Aguilar D et al.	16,1% de los intervenidos con metformina frente a 19,8% con otros ADO.	HR: 0,76	0,63 a 0,92	P <0,01
Arkadiusz-Retwiński et al.	9,6% de los intervenidos con metformina frente a 18,6% con otros ADO.	HR: 0,85	0,81 a 0,89	p 0,023
Brian A, Bergmark et al.	152 de los intervenidos con metformina frente a 600 no intervenidos	OR: 0,75	0,59-0,95	P > 0,10

Fuente: elaboración propia, basada en la búsqueda de la bibliografía.

El estudio de Josie MM, Evans et al. (5), realizado en 2010, con un diseño de cohorte retrospectiva, para el periodo 1994 - 2003, se hizo en 422 pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca que recibieron antidiabéticos orales, 68 de ellos metformina, con el fin de evaluar el perfil de seguridad de la monoterapia con este fármaco y el riesgo de mortalidad. Los datos se obtuvieron de la base de prescripción dispensada por el Centro de Informática de la Salud para la población de Tayside, Escocia (población ~400.000), vinculada al sistema de información de Auditoría e Investigación de Diabetes en Tayside, Escocia (DARTS) (5). Los sujetos de estudio tenían una edad media de $75,4 \pm 0,5$ años de edad, 46,2% mujeres. Pacientes en monoterapia con metformina ($n = 68$), con edad media de $75,5 \pm 1,1$ años, 48,5% mujeres. Pacientes en monoterapia con sulfonilurea ($n = 217$) con edad media de $76,7 \pm 0,7$ años, 45,2% mujeres. Entre los pacientes que recibieron medicamentos combinados ($n = 137$), la edad media era de $73,4 \pm 0,7$ años, 46,7% mujeres. Según Josie MM, Evans et al. (5), se produjeron menos muertes en los usuarios a quienes se les suministró metformina sola o en combinación con sulfonilureas, frente a la cohorte de sulfonilurea en monoterapia al año (0,59; IC95%: 0,36 a 0,96) y durante el seguimiento a largo plazo (0,67; intervalo de confianza del 95%: 0,51 a 0,88) (5).

El estudio de Aguilar D et al. (6), realizado en 2011, con un diseño de cohorte prospectiva, se realizó con 6.185 pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca, que recibieron antidiabéticos orales, 1.561 de ellos metformina, con el fin de examinar la asociación entre el uso de este medicamento y el riesgo de muerte o de hospitalización, para lo cual se comparó la asociación entre el uso de metformina y los resultados clínicos en una cohorte de pacientes ambulatorios con diabetes e IC establecida en centros médicos de Veteran Affairs. En esta cohorte, 1.561 pacientes (25,2%) fueron tratados con metformina. A los dos años de seguimiento murieron 246 (15,8%) de los que recibieron este fármaco y 1.177 (25,5%) de los que no ($P < 0,001$). En el análisis emparejado por puntuación de propensión ($n = 2.874$), se produjo la muerte en 232 (16,1%) pacientes que recibieron metformina en comparación con los 285 (19,8%) de los que no la recibieron (índice de riesgo, 0,76; intervalo de confianza del 95%, 0,63 a 0,92; $P < 0,01$) (6).

El estudio de Arkadiusz-Retwiński et al. (7), realizado en 2018, con un diseño de cohorte retrospectiva, se adelantó en 1.030 pacientes adultos (> 18 años) con IC de la sección polaca del HF Long-Term Registry (inscritos entre 2011 y 2014), con fin de evaluar el efecto de la metformina y la DM2 sobre la mortalidad total y las tasas de hospitalización en pacientes con IC. Los pacientes con DM2 ($n = 350$) se dividieron entre los que recibían metformina y los que no. A los dos grupos se les hizo seguimiento durante un año. La edad media de los pacientes era de $65,3 \pm 13,5$ años, con predominio del sexo masculino ($n = 726$), con obesidad (índice de masa corporal medio $30,3 \pm 5,5$ kg / m²) y la fracción de eyección media del ventrículo izquierdo era del $34,3\% \pm 14,1\%$. De los pacientes con DM2 ($n = 350$) sólo 135 (38,6%) fueron tratados con metformina. Durante el seguimiento fallecieron 128 pacientes con IC, de los cuales 53 tenían DM2 (15,1% frente a 10,9%, razón de riesgo [HR] 0,89, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87-0,91, $p = 0,045$). La metformina se asoció con una menor tasa de mortalidad en comparación con otros agentes antihiper glucemiantes (9,6% frente a 18,6%, HR 0,85; IC 95%

0,81-0,89, $p = 0,023$). No hubo diferencias significativas en la tasa de hospitalización, incluida la que es consecuencia de la descompensación de la IC, entre los pacientes tratados con metformina y el resto (53,5% vs. 40,0%, respectivamente, HR 0,93, IC 95% 0,82-1,04, $p = 0,433$) (7).

El estudio de Brian A, Bergmark et al. (8), realizado en 2019, con un diseño de cohorte retrospectiva, se realizó en 12.156 pacientes, 8.971 intervenidos con metformina, con el fin de evaluar la asociación de mortalidad por todas las causas y el uso de metformina en pacientes con IC y alto riesgo cardiovascular, dado por marcadores basales de daño cardíaco y renal. De los 12.156 pacientes con muestras de biomarcadores basales, 8.971 (74%) tenían exposición a metformina, 1.611 (13%) insuficiencia cardíaca previa y 1.332 (11%) enfermedad renal crónica al menos moderada (tasa de filtración glomerular estimada ≤ 45 ml/min/1,73 m⁻²). El uso de metformina no se asoció con ninguna diferencia en el riesgo para el punto final compuesto (índice de riesgo para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento, 0,92 [IC del 95%, 0,76-1,11]), pero sí hubo un riesgo menor de mortalidad por todas las causas (índice de riesgo para la probabilidad inversa de ponderación del tratamiento, 0,75 [IC del 95%, 0,59-0,95]) (8).

Discusión

En esta revisión sistemática, los artículos presentaron alta calidad en su validez interna, todos evaluaron la intervención de la terapia con metformina en pacientes diabéticos con falla cardíaca buscando una asociación con la mortalidad total; sin embargo, los datos se tomaron en poblaciones diferentes. Algunos estudios, como el de Aguilar D et al. (6), evalúan pacientes ambulatorios. Otros, como el de Brian A, Bergmark et al. (8), tuvieron en cuenta pacientes ambulatorios y hospitalizados en un análisis *post hoc*. Por su parte, Josie MM, Evans et al. (5) no reportan el número de eventos de mortalidad en valores absolutos ni los discrimina en su reporte de resultados. Es claro que se hicieron comparaciones con otros medicamentos antidiabéticos frente a la metformina, algunos incluyeron insulino terapia y otros no, lo cual puede generar sesgo en los resultados. No obstante, al analizar las medidas de asociación se encuentra concordancia en los resultados, que señalan la metformina como factor protector sobre mortalidad total en diabéticos con falla cardíaca, con precisión y validez. En todos los estudios el uso de metformina se asoció con tasas más bajas de mortalidad por todas las causas, incluso, después del ajuste por variables clínicas, en diferentes grados de IC y DM, ya sea sola o en combinación con sulfonilureas, frente a pacientes tratados con otros antidiabéticos en monoterapia a corto y largo plazo; así mismo, no afecta la tasa de hospitalización.

Unos limitantes de esta revisión son el escaso número de estudios seleccionados y la falta de variables de confusión no establecidas que podrían alterar los resultados, como la dieta o la adherencia a los tratamientos.

Por esta razón, aunque la intervención sea factible y aplicable, se deben considerar los riesgos y beneficios de la terapia con metformina en cada paciente en concreto.

Conclusión

Existe evidencia sostenida de que el tratamiento en monoterapia o combinado con metformina, comparado con otra medicación antidiabética, resulta beneficioso para reducir la mortalidad en pacientes con diabetes mellitus y falla cardíaca concomitante. Estos hallazgos deben verificarse mediante estudios prospectivos posteriores.

Responsabilidad ética

Los autores declaran que para efectos de este estudio no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales; así mismo, no aparecen datos de identidad de los pacientes y no fue necesario el consentimiento informado.

Referencias

1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 2010 Jan, 33 Suppl 1:S62-9.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*, 2012 Jan, 35 Suppl 1:S11-63
3. Richter B, Berger M, Bergerhoff K, Clar C, De Leiva A, Manning P et al. Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group. En: Cochrane Library, Issue 3. Oxford: Update Software, 2001.
4. Bailey CJ, Turner RC. Drug therapy: metformin. *N Engl J Med.*, 1996; 334: 574-579.
5. Evans JM, Doney AS, AlZadjali MA, Ogston SA, Petrie JR, Morris AD, Struthers AD, Wong AK, Lang CC. Effect of Metformin on mortality in patients with heart failure and type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol.*, 2010 Oct 1; 106(7): 1006-1010. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.031. PMID: 20854965.
6. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail.* 2011 Jan;4(1):53-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.952556. Epub, 2010 Oct 15. PMID: 20952583; PMCID: PMC3046634.
7. Retwiński A, Kosmowski M, Crespo-Leiro M, Maggioni A, Opolski G, Ponikowski P, Poloński L, Jankowska E, Drzewoski J, Drożdż J. The influence of metformin and the presence of type 2 diabetes mellitus on mortality and hospitalisation in patients with heart failure. *Kardiol Pol.*, 2018; 76(9): 1336-1343. doi: 10.5603/KP.a2018.0127. Epub 2018 Jun 4. PMID: 29862487.
8. Bergmark BA, Bhatt DL, McGuire DK, Cahn A, Mosenson O, Steg PG, Im K, Kanevsky E, Gurmu Y, Raz I, Braunwald E, Scirica BM; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Metformin Use and Clinical Outcomes Among Patients With Diabetes Mellitus With or Without Heart Failure or Kidney Dysfunction: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Trial. *Circulation*, 2019 Sep 17; 140(12): 1004-1014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040144. Epub 2019 Jul 31. PMID: 31362530.